Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica.

Inaugural-Dissertation

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Königl. Universität Breslau

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

vorgelegt und mit Genehmigung derselben veröffentlicht

von

Carl Pototzky.

AKAD. LAND BAT. KBL

Breslau 1903.
Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Professor Dr. Filehne.

Flügge, Dekan.

Meinen Eltern.

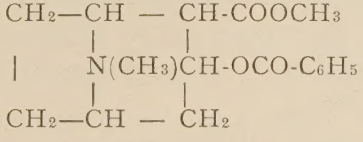
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548201_0064

Cocain, das auch jetzt noch als das beste Anaestheticum gilt, hat 2 grosse Nachteile : Einmal ist sein Preis ein sehr hoher, und zweitens ist es vor allem in der praktischen Anwendung dadurch besonders gefährlich, dass die Toleranz der einzelnen Individuen für Cocain sehr verschieden ist. Es lässt sich daher häufig nicht vorher mit einiger Genauigkeit bestimmen, welche Dosis man ohne Gefahr in dem vorliegenden Falle anwenden kann.

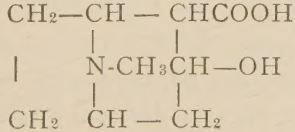
Unter solchen Umständen war es begreiflich, dass nach neuen Körpern gesucht wurde, die diese Giftigkeit in geringerem Masse besässen, und zwar suchte man, von der Voraussetzung ausgehend, dass die Wirkung eines Mittels durch die Constitution bedingt sei, durch Aenderung des Molekulargefüges zu neuen brauchbaren Körpern zu gelangen.

Das Cocain hat nach Willstätter folgende Constitutionsformel :



Spaltet man Cocain, so erhält man als Spaltungsproducte : das Ecgonin, ferner Benzoësäure und Methylalkohol.

Das Ecgonin hat (nach Willstätter) die Formel :



Das Ecgonin ist also seiner Constitution nach ein carboxyliertes Tropin.

Wie man sieht, besteht das Cocain aus einem Ecgonin, in dem das Hydroxyl durch einen Benzoylrest ersetzt und die Carboxylgruppe esterificiert ist.

Das Ecgonin zeigte sich bei der Prüfung auf anästhesierende Wirkung als völlig indifferent. Man versuchte dann zu neuen wirksamen Körpern dadurch zu gelangen, dass man in die Carboxylgruppe andere Alkoholradicale einsetzte. Die so dargestellten Körper zeigten gegenüber dem Cocain eine minder anästhesierende Kraft. Ebenso führte der Versuch, die Methylestergruppe abzuspalten, also als Product das Benzoylecgonin darzustellen, zu keinem nennenswerten Ergebnisse. Als man nun andererseits die Benzoylgruppe des Cocains fortliess, beziehungsweise sie durch andere der aromatischen oder der aliphatischen Reihe angehörige Säureradicale ersetzte, fand man die überraschende Thatsache, dass die derartig gewonnenen neuen Körper nur noch ganz geringe Spuren einer anästhesierenden Wirkung aufwiesen.

Dies führte FILEHNE dazu, auf die Bedeutung der Benzoylgruppe im Cocain hinzudeuten. Er fand, dass diese Gruppe wesentlich für das Zustandekommen einer anästhesierenden Wirkung sei, wie seine Versuche beweisen, in denen er die Benzoylgruppe auch in andere Alkaloide eingesetzt und damit eine vorher nicht vorhandene anästhesierende Wirkung erzielt hat.

EINHORN und HEINZ untersuchten späterhin in möglichster Ausdehnung derartige benzoylierte Verbindungen. Wenn man in der Constitutionsformel des Cocains das Ecgonin als völlig wirkungslos bei Seite liess, so ergab sich für sie als einfachste, zuerst zu prüfende Verbindung der Benzoësäuremethylester, der sich als schwach anästhetisch erwies. Weiterhin untersuchten sie unter anderem eine Reihe benzoylierter Körper, darunter auch die benzoylierten Amidooxybenzoësäuren, die recht gut wirksam waren. Bei Fortsetzung der Untersuchungen zeigte es sich, dass die nicht benzoylierten Amidooxybenzoësäuren noch besser wirksam waren als die benzoylierten.

Aus der Reihe dieser nicht benzoylierten Amidooxybenzoësäuren stellten EINHORN und HEINZ als besonders geeignet den p-Amido-m-oxybenzoësäuremethylester dar, das « Orthoform », und den m-amido. p-oxybenzoësäuremethylester, das « Orthoform-neu ».

Die Orthoformpräparate, die weit weniger giftig als das Cocain sind, und die sich im allgemeinen gut bewährten, sind nicht löslich, und so können sie infolgedessen nur da gebraucht werden, wo sie in Substanz auf

freie Nervenendigungen, gebracht werden können (Geschwüre, Wundflächen, etc.).

Ein wirklicher Nachteil des Orthoforms besteht darin, dass es nicht frei von Reizwirkung ist. Bringt man im Tierexperiment Orthoform auf eine frische Wunde, so sieht diese aus, als sei sie schwach von einer Säure geätzt.

In Uebereinstimmung damit zeigte sich auch bei der vielfachen praktischen Anwendung, dass in einzelnen Fällen die damit behandelten Wunden stark gereizt waren; ja bisweilen ist sogar Gangrän beobachtet worden.

Daher wurde von vielen Seiten der Wunsch nach einem neuen Anästheticum, dass diese Nachteile nicht besässe, geäussert.

Zu diesem Zwecke wurden im hiesigen Institute durch Herrn Dr Biberfeld Präparate untersucht, die teilweise von Herr Professor Einhorn in München, teilweise von den Höchster Farbwerken stammten.

Die Versuchsprotokolle hat mir Herr Dr Biberfeld zur Veröffentlichung überlassen.

Was das geübte Prüfungsverfahren anästhetischer Mittel anbelangt, so sei folgendes vorausgeschickt: Die Wirksamkeit löslicher Anästhetica ist leicht an der Froschhaut oder der Cornea von Säugern zu prüfen. Schwieriger gestaltete sich die Prüfung unlöslicher Mittel; hier blieb kaum etwas anderes übrig, als ihre Wirkung am Nervenstamm zu untersuchen.

Die Versuchsanordnung war folgende: Am Kaninchen (in vereinzelten Fällen auch am Hund) wurde der N. ischadicus oder einer der grossen Armnerven eine Strecke weit freigelegt. Unter Anwendung eines gewöhnlichen Chromsäure-Tauchelements wurde dann dieser Nerv mittels eines Dubois'schen Schlittens durch Inductionsstrom gereizt, und der Rollenabstand festgestellt, bei dem das Tier eben Zeichen von Schmerz von sich gab. Dann wurde die zu prüfende Substanz aufgestreut, und meist wurde 5 Minuten nach der Einwirkung wiederum gereizt. Als vollkommen unempfindlich für Schmerz galt der Nerv, wenn bei einem Rollenabstand von 130—110 keine Schmerzensäusserung erfolgte.

Um eine eventuelle Reizwirkung eines Mittels festzustellen, gab es verschiedene Wege. Zunächst liess es sich häufig erkennen, ob eine Substanz an einer frischen Wunde Verätzungen hervorrief. Oder man konnte das Mittel unter die Augenlider bringen und nach 24 Stunden nach entzündlichen Veränderungen forschen. Schliesslich war bisweilen mikroskopisch der Nachweis einer Entzündung am Mesenterium des Frosches zu führen.

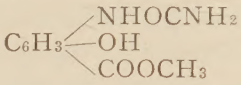
Was die Constitution der untersuchten Körper anbetrifft, so stammen sie etwa zur Hälfte aus der Gruppe der Oxybenzoësäuren, also aus derselben Gruppe, wie das Orthoform; die übrigen gehören anderen Gruppen an.

Zunächst wollen wir einige Substanzen betrachten, die direct von den Orthoformpräparaten abzuleiten sind. Unter ihnen ist ein einziges Präparat zur Gruppe des Orthoform- alt gehörig, die übrigen sind Derivate des Orthoform-neu.

A. — Oxybenzoësäure-Derivate.

a) DERIVATE DER AMIDO-M- ODER P-OXYBENZOËSÄURE.

I. m-Oxyphenylharnstoff-p-carbonsäuremethylester

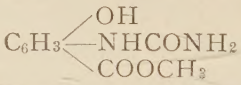


Bei einigen Versuchen zeigte sich eine geringe anästhesierende Wirkung, bei den meisten jedoch blieb diese vollständig aus.

Ich führe als Beispiel folgendes Protocoll an.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	25,5
Einstäuben		
10		26
Einstäuben		
40		28
Einstäuben		
60		29
Einstäuben		
80		22

II. o-Oxyphenylharnstoff-m-carbonsäuremethylester.



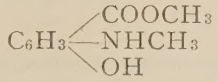
Das Präparat ist fast unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	26
Einstäuben		
10		26
Einstäuben		
15		22

Die nächsten Präparate (III, IV, V) sind alkylierte Orthoform-neupräparate. Während III nur mässig wirksam ist, sind IV und V

hinsichtlich ihrer anästhesierenden Kraft brauchbar. Alle 3 Präparate haben jedoch den Nachteil gemeinsam, dass sie mehr oder minder starke Reizwirkungen, die bald nach dem Auftragen der Substanz auftreten, hervorrufen.

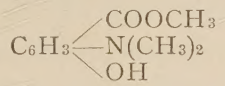
III. p-Oxy-m-methylamido-benzoësäuremethylester.



Das Präparat ist mässig wirksam; die Musculatur schwärzt sich schon wenige Minuten nach dem Bestäuben mit der Substanz.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	31	Linker Ischiadicus	31
Einstäuben 15		18		18
Einstäuben 35		18		18

IV. p-Oxy-m-dimethylaminobenzoësäuremethylester.



Der Körper ist in Substanz völlig unwirksam. Seine Lösungen sind wirksam: die 1 % ist schwach, die 2—2 1/2 % gut wirksam; jedoch sind die Lösungen sauer und entfalten eine ziemlich starke Reizwirkung.

1 % Lösung

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	22
Aufgiessen 15		22,5
Aufgiessen 15		18,5

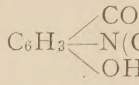
2 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. N. rad.	31
Einpinseln 5		16,5
Einpinseln 10		9

2 1/2 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	20	Linker Ischiadicus	21,5
Aufträufeln				
20		20		9
Aufträufeln				(Kein Schreien
35		15		

V. p-Oxy-m-diäthylaminobenzoësäuremethylester.



ist ein flüssiger Körper. Seine anästhesierende Wirkung ist recht gut, doch auch hier sieht die Muskulatur, auf die die Substanz gebracht wird, verfärbt aus. Der Nerv nimmt dabei ein glasiges Aussehen an. Infolgedessen ist die Substanz für praktische Zwecke unbrauchbar.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	25,5	Linker Ischiadicus	24,5
Eingiessen				
15		13,0		9,0
Eingiessen				
25				

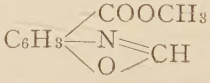
VI zeigt eine Nebenringschliessung durch Einführen einer Methenylgruppe.

Bei VII und VIII verbindet die Methenylgruppe 2 Orthoform-Moleküle.

Anästhetisch wirksam ist unter diesen nur VIII, doch ist auch dieses infolge seiner starken Aetzwirkung nicht brauchbar.

VI. Methenyl-p-Oxy-m-amidobenzoësäuremethylester.

(Aus p-Oxy-m-amidobenzoësäuremethylester und Ameisensäure.)

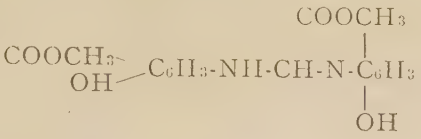


Der Körper ist mässig wirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	L. Plexus brachialis	29
Einstäuben		
30		19
Einstäuben		
60		19
Einstäuben		
90		17

VII. o-o-Dioxymethenyldiphenylamido-m-m-dicarbonsäuremethylester.

(Aus p-Oxy-m-amidobenzoësäure und Ameisensäure.)



Der Körper ist völlig unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	26,5
Einstäuben		
30		24
Einstauben		
60		26
Einstäuben		
90		27
Einstäuben		
120		27

VIII. Salzsaures o-o-dioxymethenyldiphenylamido-m-m-dicarbonsäuremethylester.

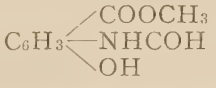
(Aus p-Oxy-m-amidobenzoësäure und Ameisensäure.)

Das Mittel erwies sich als wirksam, weist jedoch starke Aetzwirkungen auf.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	16
Einstäuben		
10		14
Einstäuben		
20		10,5

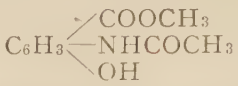
In den Präparaten IX und X tritt in der Formel des Orthoform-neu in die Amidgruppe ein Formyl- resp. Acetylrest ein. Beide Präparate sind nicht wirksam.

IX. p-Oxy-formyl-m-amidobenzoësäuremethylester.



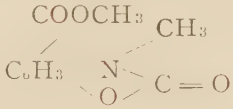
Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	20,5
Einstäuben		
30		18,5
Einstäuben		
50		18,5
Einstäuben		
70		20,5

X. p-Oxy-m-acetylamidobenzoësäuremethylester.



Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	22,5
Einstäuben		
30		21,0
Einstäuben		
60		19,0

XI. Carbonyl-p-Oxy-m-methylamidobenzoësäuremethylester.

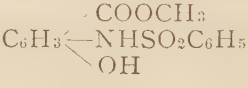


In den meisten Versuchen war die anästhesierende Kraft nur gering. Am wirksamsten war sie noch in folgendem Versuche.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26	Linker Ischiadicus	30
Aufstreuen				
25		26		27
Aufstreuen				
50		18		16
Aufstreuen				
65		20		16

Für praktische Zwecke ist das Präparat unbrauchbar.

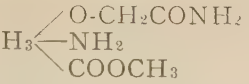
XII. p-Oxy-m-benzolsulfamidobenzoësäuremethylester.



Unwirksames Präparat.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	20,5
Einstäuben		
30		23,4
Einstäuben		
60		20,5

XIII. o-Amido-phenoxylessigsäureamid-p-carbonsäuremethylesther.



Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	23,5
Einstäuben 15		23,5
Einstäuben 30		23,5

XIV. o-Oxy-p-carbonsäuremethylesteranilido-essigsäureanilid-o-oxy-m-carbonsäuremethylester.

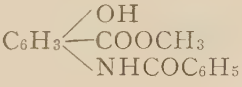
Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben 30		27
Einstäuben 60		27

Das Präparat ist demnach unwirksam.

b) Derivate der Amido-o-oxybenzoësäure.

Die jetzt folgenden Präparate XV—XVII sind amidierte Salicylsäurederivate, deren Amidgruppe ein Säureradical enthalt. Sämtliche Präparate sind unwirksam.

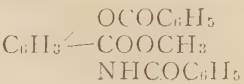
XV. n-Benzoyl-p-Amidosalicylsäuremethylester.



Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	30	Linker Ischiadicus	24,5
Einstäuben 20		22,5		29,5
Einstäuben 40		21,5		25,5
Einstäuben 70		26		26

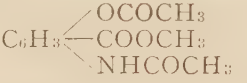
XVI. Dibenzoyl-p-Amidosalicylsäuremethylester.



Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	28,5
Einstäuben 25		30,0
Einstäuben 45		27,0
Einstäuben 70		29

XVII. Diacetyl-p-Amidosalicylsäuremethylester.



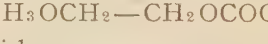
Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	24
Einstäuben 15		18
Einstäuben 50		23

c) DERIVATE DER O-UND P-OXYBENZOËSÄURE.

Die folgenden Präparate XVIII und XIX schliessen sich der Constitution der Salicylsäure an, XX und XXI sind Derivate der p-oxy-benzoësäure, XXII und XXIII sind Jodderivate der Salicylsäure, Präparat XXIV ist ein Gaultheriaöl.

XVIII. Aethylen-disalicylsäuredimethylester.



Die Substanz ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26,5
Einstäuben 30		26,5
Einstäuben 45		26,5
Einstäuben 65		27

Es folgen 2 acetylierte Oxybenzoësäureester. Beide Präparate sind gut wirksam, doch bei beiden findet sich eine beträchtliche Reizwirkung.

XIX. Acetylsalicylsäuremethylester.

Also der Ester des unter dem Namen Aspirin jezt vielfach in der inneren Therapie verwendeten Körpers.

$$C_6H_4 \begin{cases} OCOCH_3 \\ COOCH_3 \end{cases}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	29	Linker Ischiadicus	24,5
Einstäuben				
10		10		10

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	22
Einstäuben		
10		8

Substanz, ins Auge eines Kaninchens eingebracht, erzeugt diffuse Trübung der Cornea nebst starker Conjunctivitis.

XX und XXI sind Derivate der p-oxybenzoësäure.

XX. Acetyl-p-oxybenzoësäureäthylester.

$$C_6H_4 \begin{cases} COOC_2H_5 \\ O\text{-}CO\text{-}CH_3 \end{cases}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	22	L. Plexus brachialis	21
Einstäuben				
15		16		16
Einstäuben				
25		9		9

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0		33
Einstäuben		
30		25
Einstäuben		
45		18

Die anästhesierende Wirkung ist nicht sehr constant, ausserdem reizt die Substanz.

XXI. Benzoyl-p-oxy-benzoësäureäthylester.

$$C_6H_3\begin{cases}COOC_2H_5\\OCOC_6H_5\end{cases}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	21	L. Plexus brachialis	25
Einstäuben 15		17		21
Einstäuben 25		20		20

Das Mittel ist also unwirksam; ausserdem tritt auch bei diesem Präparat eine starke Reizwirkung auf.

Es folgen 2 Jodderivate der Salicylsäure. Beide sind unwirksam, ausserdem besitzt XXIII eine ausgesprochene Reizwirkung.

XXII. Acetyldijodsalicylsäureäthylester.

$$C_6H_2I_2\begin{cases}OCOCH_3\\COOC_2H_5\end{cases}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	34	Linker Ischiadicus	28
Einstäuben 30		34		26
Einstäuben 45		30		26

Substanz völlig unwirksam. Die Musculatur, auf welche die Substanz gebracht wird, färbt sich schwarz und nimmt einen stark verätzten Character an.

XXIII. Dijodsalicylsäuremethylesterjodid.

(Constitution nicht sicher).

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	21,0
Einstäuben 30		22,0
Einstäuben 60		21,0

Substanz völlig unwirksam.

XXIV.

Zu den Salicylderivaten gehört noch Präparat XXIV, das *Paratoluolsulfurylgaulteriaöl* von der Formel:

$$_1|CH_3C_6H_4SO_2[_4]|SO_2|_1|OC_6H_4[_2]|CO_2C_6H_5$$

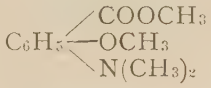
Es ist völlig unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	27	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben				
10		25		20
Einstäuben				
25		27		23

d) Derivate der Anissäure.

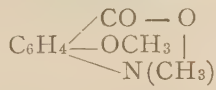
XXV und XXVI sind Derivate des Methylaethers der p-oxybenzoësäure: der Anissäure. XXV ist gut wirksam, reizt jedoch stark; XXVI ist unwirksam.

XXV. Dimethylaminoanissäuremethylester.



Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	31
Eingiessen		
30		11
		(N. sieht glasig aus).
0	Rechter Ischiadicus	25
Eingiessen		
15		11
		(Nerv und Muskulatur sehen geätzt aus).

XXVI. Trimethylaminoanissäurebetaïn.

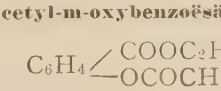


Die Substanz ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	33	Linker Ischiadicus	28
Aufstreuen				
40		31		32
Aufstreuen				
60		28,5		31

e) Derivate der m-oxybenzoësäure.

XXVII. Acetyl-m-oxybenzoësäureäthylester.



Das Präparat ist ganz gut wirksam, jedoch tritt sofort nach dem Auftragen der Substanz eine starke Verätzung der Musculatur auf.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	24	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben				
10		16		13
Einstäuben				
20		14		10

f) Derivate der Trioxybenzoësäure.

Die Präparate XXVIII—XXX sind Derivate der Gallussäure. Sie sind sämtlich unwirksam.

XXVIII. Trikohlensäureäthylester: Gallussäuremethylester.

$$CH_3O_2CC_6H_2(OCOOC_2H_5)_3$$
[1] [3.4.5.]

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	33	Linker Ischiadicus	34
Einstäuben				
15		27		33
Einstäuben				
35		27		27

XXIX. Triacetylgallussäuremethylester.

$$(CH_3OOC)C_6H_2(OOCCH_3)_3$$
[1] [3.4.5.]

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	25	L. Plexus brachialis	26
Einstäuben				
15		19		21
Einstäuben				
30		19		21

XXX. Gallamid.

$$C_6H_2(CONH_2)(OH)_3$$
[1] [3.4.5.]

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26	Linker Ischiadicus	26
Einstäuben				
10		28		24,5
Einstäuben				
20		31		27

B. — Amidobenzoësäure-Derivate.

XXXI und XXXII sind Derivate der Amidobenzoësäure.

XXXI ist gut wirksam und reizt ausserdem nicht; es wurde daher als brauchbar befunden und unter dem Namen « Anästhesin » in die Praxis eingeführt.

XXXII ist meist gut wirksam, steht jedoch hinter XXXI zurück; auch ist die Reizwirkung nicht mit Sicherheit auszuschliessen.

XXXI. Amidobenzoësäureäthylester *(Anästhesin).*

$$C_6H_4 \begin{cases} COOC_2H_5 \\ NH_2 \end{cases}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	21,5	Rechter Ischiadicus	26
Einstäuben 15		11		8

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	23,5
Einstäuben 15		8

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	19,5	L. Plexus brachialis	20,5
Einstäuben 60		10,0		10,5

Substanz, die ins Auge gebracht wird, lässt das Auge völlig reizlos.

XXXII. Amidophthalsäurediäthylester.

$$C_6H_3 \begin{cases} (COOC_2H_5)_2 \\ NH_2 \end{cases}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	24	L. Plexus brachialis	21
Einstäuben 15		14		12
Einstäuben 25		14		12

Bei der Prüfung auf Reizwirkung verursachte die Substanz eine starke Conjunctivitis, liess den Bulbus jedoch intact.

C. — Zimmtsäure-Derivate.

Die Präparate XXXIII und XXXIV besitzen zwar eine ausreichende anästhesierende Kraft, jedoch tritt bei beiden die Wirkung auf den Nerv oft nur sehr langsam auf, und so sind die Präparate für die Praxis nicht brauchbar.

XXXIII. Meta-Amidozimmtsäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}CH=CH-COOCH_3\\NH_2\end{cases}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	
0	L. Ischiadicus	24,5	
Einstäuben 30		22	
Einstäuben 60		23,5	
Einstäuben 90		24,5	aufgiessen von Wasser
105		15	

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Ischiadicus	26,0
Einstäuben 35		19,5
Einstäuben 60		15
Einstäuben 105		10

XXXIV. Cinamenylacrylsäuremethylester.

$$C_6H_5CH=CH-CH=CH-COOCH_3$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	23,5	Linker Ischiadicus	25
Einstäuben 25		18,0		18,5
Einstäuben 55		19,0		21,0
Einstäuben 80		10,0		12,0

D. — Anderweitige benzoylierte Verbindungen.

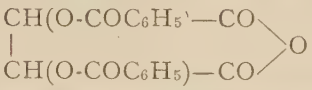
XXXV stammt aus der Gruppe der Terpene und stellt eine Benzoylierung der als Anästheticum bekannten Menthols dar; XXXVI ist ein benzoyliertes Derivat der Weinsäure. Beide Präparate sind unwirksam.

XXXV. Benzoyl-Menthol.

$C_{10}H_{19}O—COC_6H_5$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	L. Plexus brachialis	28	R. Plexus brachialis	29
Einstäuben				
15		26		30
Einstäuben				
40		25,5		25,5

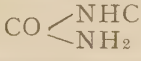
XXXVI. Dibenzoylweinsäureanhydrid.



Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben				
20		25		30
Einstäuben				
40		27		31

Präparat XXXVII ist ein benzoylierter Harnstoff.

XXXVII. Benzoylharnstoff.

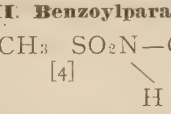


Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	32	Linker Ischiadicus	32
Einstäuben				
7		32		26
Einstäuben				
22		31		28

Das Präparat ist demnach unwirksam.

Das folgende Präparat ist ein benzoyliertes Toluolderivat.

XXXVIII. Benzoylparatoluolsulfamid.



Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	27	Linker Ischiadicus	30
Einstäuben				
10		25		24
Einstäuben				
20		36		28

Im Anschlusse hieran sei das Prüfungsergebnis eines anderen (nicht benzoylierten) Toluolderivates mitgeteilt.

XXXIX. Diäthylglycocollparatoluolsulfamid.

$CH_3C_6H_4SO_2—NH—OCCH_2N(C_2H_5)_2$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28	Linker Ischiadicus	28
Einstäuben				
10		28		28
Einstäuben				
20		28		27,5

Die Präparate sind also unwirksam.

G. — Amidine.

Es schliessen sich die Präparate XL—XLIV an; es sind dies Amidine.

Nachdem FILEHNE zu Anfang der 90er Jahre im hiesigen Institut in nicht veröffentlichten Versuchen die lokalanästhesierende Kraft einiger Amidine festgestellt hatte, prüfte HEINZ zuerst aus dieser Reihe das Aethenylamidin und Benzamidin, die jedoch keine anästhesierende Wirkung zeigten. Er fand dann unter den Körpern dieser Reihe einen wirksamen, das salzsaure p. Diäthoxyäthenyldiphenylamidin, das von TÄUBER dargestellte Holocain von der Constitution :

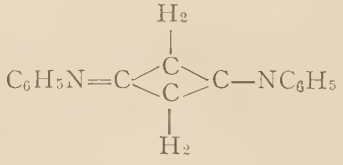
$$CH_3C\begin{matrix}=N—C_6H_4OC_2H_5\\ \diagdown NH—C_6H_4OC_2H_5\end{matrix}$$

Die Prüfungsresultate von 5 weiteren Amidinpräparaten, unter denen sich 1 Holocanderivat befindet, sind in folgendem zusammengestellt.

XLI, XLIII und XLIV wirken in Lösungen weit besser als in Substanz, XLII ist auch als Substanz gut wirksam.

XL. Salzsaures Amidin

wahrscheinlich von der Formel



Das Präparat ist in Wasser unlöslich, daher konnte es nur in Substanz geprüft werden.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	24	Linker Ischiadicus	24
Einstäuben				
10		22		19
Einstäuben				
20		9		9

Gleichzeitig wird Substanz ins l. Auge gebracht; letzteres wird zugenäht. 25 Minuten nach dem letzten Einstäuben brechen plötzlich Krämpfe aus, die den Typus der bei Holocain beobachteten tragen.

Die Pupillen sind dabei stark erweitert. 90 Minuten nach Ausbruch der Krämpfe erfolgt Exitus.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	29	Linker Ischiadicus	17
Einstäuben				
8		9		23
Einstäuben				
15				9

Substanz wird in den Conjunctivalsack gebracht; dieser wird zugenäht. Am nächsten Tage findet sich starke Eiterung aus dem Conjunctivalsack und eine mittelstarke Trübung der ganzen Cornea vor :

Das Präparat ist also wirksam, ist jedoch infolge seiner starken Gift- und Reizwirkung nicht gebrauchsfähig.

XLI. Salzsaures Amidin aus Diäthylglycocoll- metamido- zimmtsäure-methylester.

$$\left((C_2H_5)_2N\text{-}CH_2C\begin{matrix}=NC_6H_4—CH=CH—COOCH_3\\ \diagdown NHC_6H_4—CH=CH—COOCH_3\end{matrix}\right) HCl$$

Das Präparat ist zwar sehr gut wirksam, sogar schon in schwächeren Lösungen, ist aber infolge seiner starken Giftigkeit nicht brauchbar.

1 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	22,6
Einpinseln		
1		17,0
Einpinseln		
10		13,0
Einpinseln		
10		7

5 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26,5
Einpinseln 1		22
Einpinseln 2		

Sensible Reizung bei 9 nicht mehr erzielbar; motorische erfolgt bei 15—17.

10 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	25,5
Einpinseln und Eingissen 5		23,5
Einpinseln und Eingissen 8		

Sensible Reizung bis 8 nicht erzielbar, motorische erfolgt bei 12.

XLII. Salzsaures Benzamidin.

$$\left(C_6H_5C\begin{matrix}=NH\\ \diagdown NH_2\end{matrix}\right)HCl$$

Das Präparat ist im Verhältnis zu seiner Giftigkeit zu schlecht anästhesierend wirksam, da erst bei 20 % Lösungen die Wirkung ausreichend ist.

A) *in Substanz.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	34	Linker Ischiadicus	31
Einstäuben 15		9 (Kein Schmerz)		9 (Kein Schmerz)
0	Rechter Ischiadicus	31	Linker Ischiadicus	31
Aufschütteln 10		21		29
Aufschütteln 22		9 (Kein Schreien)		9

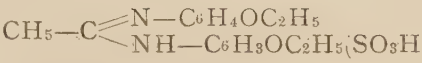
B) *Lösung. 20 %.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28
Einstäuben 15		18
Einstäuben 40		9

Bei 2, 3, 4 und 10 % Lösungen ist die anästhesierend Wirkung bedeutend herabgesetzt.

Die folgenden Holocainpräparate sind in Substanz unwirksam. Die Lösungen wären brauchbar, da sie relativ gut anästhesieren und wenig giftig sind, wenn nicht der Nachteil vorhanden wäre, dass die Präparate nur mit freiem Alkali in Lösung zu halten sind.

XLIII. Holocainsulfosäure.



A) *als Substanz.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	27,5
Einstäuben 30		27
Einstäuben 50		27
Einstäuben 65		27
Einstäuben 120		28

B) *als Lösung. 1 %.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28,5
Einstäuben 15		14
Einstäuben 75		15
Einstäuben 135		17

XLIV. Natriumsalz der Holocainsulfosäure.

A) *als Substanz.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	25
Einstäuben 20		21

B) *als Lösung. 2 %.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28,5
Eingissen		
2		21,5
Eingissen		
4		26,0
Eingissen		
15		10,0

Anhangsweise seien hier einige neuerdings im hiesigen Institute angestellte Versuche über die Giftigkeit des salzsauren Holocains erwähnt. Der erste Untersucher dieser Substanz, HEINZ, hatte vor der subcutanen Anwendung der grossen Giftigkeit wegen gewarnt. Wie aus der Litteratur ersichtlich, wird es aber besonders von amerikanischen Augenärzten häufig zu subconjunctivalen Injectionen verwendet, ohne dass bei dieser Anwendungsweise Vergiftungen berichtet werden.

Das Resultat der an Hunden und Kaninchen angestellten Versuche war: Die *toxische* Dosis für Kaninchen liegt zwar — wie auch HEINZ seiner Zeit am angegebenen Orte fand — zwischen 0,01 und 0,02; die *tödliche* Dosis liegt dagegen unverhältnismässig höher. So überstand z. B. ein Kaninchen von 1600 gr. eine Vergiftung mit 0,1 gr. und erlag erst einer Dosis von 0,2 gr. Ein Hund von 12 kgr. zeigte auf eine Dosis von 0,05 gr. subcutan keinerlei Vergiftungserscheinungen; erst bei 0,1—0,15 gr. brachen starke Krämpfe aus, von denen aber sich das Tier nach Verlauf von 1 Stunde erholte. Ein anderer Hund von 8 kgr. Gewicht bekam auf 0,18 gr. sehr heftige Krämpfe, die mehrere Stunden anhielten; dann war das Tier vollkommen normal.

Diese an Hunden gewonnenen Resultate, bei denen — wie gesagt — Dosen von 0,18 gr. noch nicht zum Tode führten, erscheinen bemerkenswert in Hinsicht auf die geringe Menge (0,01 gr.), die bei Operationen am Auge benötigt wird.

Schlussbemerkungen.

Ueberblicken wir die Reihe der untersuchten Substanzen, so sehen wir, dass nur eine ganz geringe Anzahl für praktische Zwecke geeignet ist. Ein grosser Teil unter ihnen entfaltet zwar eine hinreichende anästhesierende Wirkung, doch sind sie aus einem andern Grunde nicht brauchbar. Wie oben gesagt, war der grösste Nachteil, der sich bei der Anwendung des sonst so brauchbaren Orthoforms herausstellte, der, dass diese Substanz eine erhebliche Reizwirkung hatte. Bei den erwähnten gut

anästhesierenden Substanzen war diese Reizwirkung mit Ausnahme von einigen wenigen durchwegs vorhanden oder wenigstens nicht mit Sicherheit auszuschliessen, so dass sie für die Praxis nicht verwendbar erschienen.

Versuchen wir für diese gemeinsame (unerwünschte) Eigenschaft eine Erklärung zu finden, so sehen wir, dass alle Körper, die reizend wirken, in ihrer Formel eine Hydroxylgruppe am Benzolkern entweder frei oder substituiert (z. B. Aspirinester) enthalten, und dass alle nicht reizenden Körper diese Gruppe nicht enthalten. Sonach scheint die Hydroxylgruppe die Reizwirkung zu bedingen.

Dieser Gedanke erscheint um so plausibler als auch für andere toxische Wirkungen die Körper der Benzolreihe durch Einführung eines Hydroxyls reactionsfähiger und damit wirksamer werden.

Eine weitere Stütze hat diese Anschauung in dem gleichen Character, den die Reizung (Aetzung) in allen Fällen hatte : Ueberall näherte sich die Gewebsveränderung dem Typus der durch Säureeinwirkung bedingten. Und eine derartige Wirkung ist selbst bei schwer löslichen Präparaten leicht verständlich, wenn man bedenkt, dass eine Aufschüttelung des scheinbar unlöslichen Orthoforms mit Wasser nach kurzem Stehen sauer reagiert.

Sodann möchte ich noch auf einen weiteren Gesichtspunkt hinweisen, der sich bei näherer Betrachtung der Versuchsresultate ergab.

Es ist dies die in unseren Beobachtungen gefundene Thatsache, dass ein Körper, der eine Combination von mehreren für sich allein gut anästhetisch wirksamen Substanzen darstellt, nicht etwa eine erhöhte anästhesierende Kraft besitzt. Im Gegenteil war diese noch vermindert oder sogar erloschen.

Wir sehen dies zum Beispiel beim m-Amido-p-oxybenzoësäure-methylesther und Methenyl- bis- m- amido- p- Oxybenzoësäuremethylester. Während ersterer ein gut wirksamer Körper ist, ist das Methenyl- bis- Orthoform-neu, trotzdem es doch seiner Zusammensetzung nach Anspruch auf erhöhte Wirkungskraft haben könnte, ein absolut unwirksames Präparat.

Aehnlich liegen die Verhältnisse beim Benzoyl-Menthol ! Das Menthol ist als wisksam bekannt. Benzoyliert man es nun, so wäre nach den eingangs erwähnten Erwägungen vielleicht zu erwarten gewesen, dass es besser wirksam sein würde als die Ausgangssubstanz. Doch war dies nicht der Fall, wie die oben erwähnten Protocolle zeigen.

Betrachtet man die hier behandelten Substanzen hinsichtlich ihrer Allgemeinwirkung, so findet man, dass diese recht wenig in Betracht

kommt, da die meisten untersuchten Körper unlöslich und schlecht resorbierbar sind. Erst bei den löslichen Substanzen kann demnach die Frage der Allgemeinwirkung in den Vordergrund treten. Es haben nun die klinischen Untersuchungen ergeben, dass auch lösliche hierher gehörige Verbindungen, wie z. B. das von einigen Klinikern verwendete salzsaure Salz des m-Amido-p-oxybenzoësäuremethylesters (Orthoform-neu) so gut wie ungiftig sind. Anders verhalten sich dagegen die Amidine, die meist gut löslich und sehr giftig sind (Krämpfe, hämorrhagische Nephritis). Die Giftigkeit dieser Körper ist so gross, dass sogar einige ihrer *unlöslichen* Verbindungen (wie z. B. Präparat XL) zu Vergiftungen führten, nachdem eine kleine Menge davon in eine frische Wunde eingebracht war. Es hatte also die geringe gelöste und resorbierte Menge genügt, um Krämpfe auszulösen.

Lebenslauf.

Am 6. Februar 1880 wurde ich, Carl Pototzky, als Sohn des Kaufmanns Benno Pototzky und seiner Gattin Gertrud geb. Heimann zu Breslau geboren. Ich besuchte von Ostern 1886 an das Gymnasium zu St. Maria Magdalena in Breslau, welches ich Ostern 1898 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Hierauf studierte ich Medizin und zwar das 1. Semester in Freiburg i/B., die übrigen 8 in Breslau. Im Februar 1900 bestand ich das Tentamen physicum. Im Winter-Semester 1901/1902 und im Sommer-Semester 1902 arbeitete ich im hiesigen Königl. Pharmakologischen Institute und veröffentlichte im August 1902 im Archiv für die gesamte Physiologie, Band 91, einen Beitrag zur Lehre von der Diurese: »Über den Einfluss einiger Diuretica auf die Kochsalzausscheidung, insbesondere beim kochsalzarmen Tiere.« Am 21. März 1903 beendete ich die ärztliche Staatsprüfung, am 27. April 1903 legte ich das Colloquium ab.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten:

Bonhöffer, Born †, Brefeld, H. Cohn, Czerny, Dienst, Filehne, Flügge, Hasse, Heine, Henke, Henle, Henle, Herz, Heydweiller, Hürthle, Kast †, Kausch, Keibel, Kiliani, Kionka, Kükenthal, Küstner, Ladenburg, Mann, O. E. Meyer, von Mikulicz-Radecki, Neisser, Pfannenstiel, Ponfick, Richter, Röhmann, Rosen, H. Sachs, Schäffer, Schaper, R. Stern, Sticher, Thiemich, Uhthoff, Weismann, Wernicke, Winkler.

Allen diesen verehrten Lehrern fühle ich mich zu aufrichtigem Danke verpflichtet.